

Обзоры

УДК 616.357.03

С-реактивный белок и патология сердечно-сосудистой системы

А.А.Тер-Галстян, Ар. А. Галстян

Армянский филиал МАНЭБ

Национальный институт здравоохранения МЗ РА

Ереванский медицинский университет им.Святой Терезы

0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Ключевые слова: С-реактивный белок (С-РБ), неспецифическое воспаление (НВ), интерлейкины, инфаркт миокарда (ИМ), ИБС

В последние годы активно изучается такой маркер острой фазы воспаления при сердечной патологии, как С-реактивный белок, который получил свое название ввиду способности связываться с С-полисахаридом клеточной стенки пневмококка в присутствии ионов кальция.

С-РБ—высококочувствительный показатель неспецифического воспаления, уровень которого повышается через 12-48 часов от начала воспаления: через 48 часов после повреждения ткани, появившись в крови, он циркулирует неопределенно долго. Открыт С-РБ в 1930г. в Институте Медицинских Исследований Рокфеллера и имеет массу 118-144 КД, состоит из пяти идентичных субъединиц, связанных вместе нековалентными связями [1,2]. Имеются данные, что С-РБ активизирует процессы воспаления и повышает продукцию эндотелина-1 – потенциального вазоконстриктора, что приводит к усилению экспрессии хемоаттрактанта-1 моноцитов и SICAM-1 [1-3]. Он обладает способностью связываться с фосфолипидами разрушенных клеток, на фоне активации комплемента и последующим завершением фагоцитозом, синтезируется в печени под воздействием основного регулятора воспалительного ответа – интерлейкина-6 (ИЛ-6) [4].

Установлено, что С-РБ способен активизировать комплемент только после связывания с его лигантами, которыми могут быть липопротеины [5].

В ишемизированном миокарде лигантами для С-РБ является лизофосфолипиды, которые образуются из фосфолипидов с участием фосфолипазы А2–ФЛА2 [6], которая, как известно, гидролизует фосфолипиды до лизофосфолипидов и свободных жирных кислот пора-

женных и ишемизированных клеток, с образованием лигандов-лизофосфолипидов, с расположением последних во внутренней и внешней мембране клеток [4,7,8].

Доказано, что активизированный комплемент вызывает аритмию и вазоконстрикцию коронарных сосудов [9]. Активизированные фрагменты комплемента повреждают сосуды и миокард, действуя через различные механизмы: стимуляцию, агрегацию и дегрануляцию нейтрофилов, усиление продукции тканевого фактора и прокоагулянтов, способствующих тромбообразованию. Они непосредственно повреждают эндотелиоциты, кардиомиоциты, приводя к определенным гемодинамическим нарушениям. На современном этапе применяются два метода определения С-РБ: низко- и высокочувствительный. При первом методе определения С-РБ нижний предел нормы составляет 10 мг/л, что является верхней границей при определении его высокочувствительным методом (нижняя граница в пределах 0.5 мг/л). В основе высокочувствительного теста лежит метод иммунотурбодинаметрии с латексным усилением [4,10].

Выявлен полиморфизм гена, кодирующего синтез С-РБ, и изучается его влияние на концентрацию этого фактора [11]. По данным М.И.Лутай [11], С-РБ способен активизировать ядерный фактор КВ, активно участвующего в повышении активности специфических провоспалительных генов и их влияния на механизмы апоптоза различных клеток.

У больных стабильной и нестабильной стенокардией уровень С-РБ в крови коррелирует со степенью и тяжестью атеросклероза, с гемостатическими, липидными и инфекционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [4,12]. При ИМ концентрация С-РБ в плазме коррелирует не только с факторами риска ИБС, но и с размером миокарда, пораженного некрозом [13]. Повышение уровня С-РБ у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) связывают с нестабильностью атеросклеротической бляшки, нарушением его целостности, что сопровождается выделением активированными макрофагами провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли, которые стимулируют синтез острофазовых белков – С-РБ и сывороточного амилоида А(САА); установлено, что последний является гетерогенным полипептидом, аполипротеином, базальный уровень которого ассоциируется с риском ИБС [4,14,15]. При проведении внутрисосудистого УЗИ в ранние сроки развития ОКС, уровень С-РБ намного выше у пациентов с явными признаками разрыва атеросклеротической бляшки, чем у больных без аналогичных симптомов; более того, имеются данные о корреляции уровня концентрации С-РБ в крови, его величиной в атероме и признаками дестабилизации бляшки [16,17]. По литературным данным, в последнее время установлено, что С-РБ стимулирует синтез молекул межклеточной адгезии (ICAM-1),

белка хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), тканевого фактора, ингибирует синтез оксида азота. Отмечено значительное повышение уровня С-РБ у больных с ОКС, максимально выраженное при крупноочаговом ИМ, чем при ИМ без подъема сегмента ST и с нестабильной стенокардией (НС). Предполагается, что у этих больных повышение уровня С-РБ связано как с процессами в области атеромы, так и с реакцией на обширное повреждение миокарда. У больных с НС повышение содержания С-РБ в крови отражает преимущественно нестабильность и повреждение атеросклеротической бляшки [15]. У больных ИБС отмечена положительная корреляция между уровнями циркулирующего инсулина, лейкоцитов и С-РБ. Сахарный диабет (СД) – фактор риска сердечно-сосудистой патологии, также ассоциируется с повышенным уровнем маркеров системного воспаления: установлена положительная корреляция с уровнем гликозированного гемоглобина [18]. Предполагается, что атеросклероз и инсулинорезистентность имеют одинаковые патофизиологические механизмы, в основном за счет действия двух основных, главных провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (α -ФНО) [4,19].

У больных ИБС, страдающих СД, содержание маркеров воспаления (лейкоциты, фибриноген, С-РБ) более высокое, чем у больных с ИБС, но без наличия СД [20]. Имеется тесная связь между уровнем С-РБ и индексом массы тела, что отражает значение жировой ткани, как источника циркулирующего ИЛ-6, который стимулирует и активизирует выработку (синтез) печенью С-РБ. Соответствующая диета, приводящая к снижению массы тела, по всей вероятности, способствует уменьшению сердечно-сосудистых осложнений, активно влияя на воспалительный ответ. J.Vudkin et al. [21] считают, что повышенный уровень С-РБ у этого контингента больных отражает не только активность воспалительного процесса, но и повышенную массу жировой ткани, являющейся главным источником ИЛ-6 [21]. По результатам исследования GENERATION выявлено, что длительное умеренное употребление алкоголя у пациентов после успешного коронарного стентирования ассоциировалось с более низкой частотой конечных точек у больных с базальным уровнем С-РБ более 0,68 мг/дл [22]. На современном этапе имеются данные о положительном влиянии статинов на уровень С-РБ в крови. В исследовании CARE (2000г.) относительный сердечно-сосудистый риск был более высоким у больных с повышенным уровнем С-РБ и САА, принимавших правастатин, чем у пациентов с нормальными показателями острофазовых белков. В этом же исследовании уровень С-РБ у больных, принимавших правастатин в течение 5 лет, снизился (около 40%) по сравнению с таковым у больных, принимавших плацебо.

J.Plenge et al. [23] выявили достоверное снижение уровня С-РБ через полмесяца после начала терапии симвастатином в дозе 40 мг/сут при различных формах ИБС, по сравнению с показателем в группе

плацебо, что подтвердили в дальнейшем в своих исследованиях В.И.Шальнев и соавторы [15,24], проводившие терапию симвастатином у 115 пациентов с ОКС. Е.В.Покровская и соавторы [25] также отмечали снижение уровня С-РБ у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ на фоне полумесячной терапии аторвастатином в дозе 40 мг/сут, чего не было выявлено при применении правастатина в той же дозировке.

Результаты многоцентрового двойного слепого исследования ANDROMEDA, проведенного в Великобритании [26], где сравнивалось влияние розувастатина и аторвастатина на уровень липидов аполипопротеинов и С-РБ у 509 больных СД второго типа, показали, что в группе получавших розувастатин было достигнуто достоверно выраженное снижение уровня ХС ЛПНП, чем у пациентов, принимавших аторвастатин при стартовой дозе препаратов 10 мг/сут (на 51,3 и 39% соответственно). На фоне лечения розувастатином было выявлено более значительное снижение уровня С-РБ (на 34% против 21,6%). В популяции больных с ОКС и стабильной стенокардией применение аторвастатина в высоких дозах (80 мг/сут) сопровождается значительным снижением уровня С-РБ на 36-50% [27-29]. У 4798 больных, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, препарат был отменен из-за побочных явлений в 1,8% случаев, при развитии симптомов миалгии – в 1,5% случаев [30].

В исследовании ФАРВАТЕР было выявлено недостоверное снижение уровня С-РБ у больных, принимавших аторвастатин в дозах 10 и 20 мг/сут на 15 и 20%, что авторы объясняют клиническим состоянием пациента (ОКС или стабильная ИБС), а также используемой дозой. Что касается уровня ХС ЛПНП, через 24 недели терапии целевой уровень < 2,5 ммоль/л был достигнут в 40% случаев при приеме аторвастатина в дозе 10 мг/сут и в 74% случаев при приеме аторвастатина в дозе 20 мг/сут (различия между группами достоверны). Согласно результатам Московского исследования [31], в повседневной клинической практике Москвы начальные дозы статинов принимают 86-97% больных (в частности – аторвастатин 10-20 мг/сут) (Аторис, KRKA Словения). В исследовании AFCAPS уровень С-РБ был определен у 5742 участников этого 5-летнего исследования эффективности ловастатина в первичной профилактике острых коронарных явлений до начала лечения и через год после рандомизации [32]; однако участники AFCAPS характеризовались относительно низким уровнем коронарного риска [33]. Частота коронарных явлений у этого контингента пациентов достоверно повышалась с увеличением исходного уровня С-РБ. Применение ловастатина привело к достоверному снижению уровня С-РБ на 14,8%. Н.А.Грацианский [34] считает, что терапия статином может быть эффективной в первичной профилактике коронарных явлений у лиц с относительно низким уровнем липидов, но с повышенным

содержанием С-РБ. Одним из основных методов лечения ИБС является коронарная ангиопластика, однако у отдельных больных после успешной ангиопластики отмечается возобновление стенокардии в результате рестеноза дилатированных коронарных артерий, встречающегося, по литературным данным, в 25-50% случаев в течение 4-6 месяцев после ангиопластики, что рассматривается как форма наличия ускоренного атеросклероза после повреждения сосудистой стенки [35]. Увеличение концентрации белков в острой фазе считается характерным лабораторным признаком воспаления. Важнейшими из них считаются фибриноген, ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИОП-1), а также С-РБ, уровень которого у пациентов как до процедуры, так и после – на вторые сутки, является независимым предиктором рецидива стенокардии после успешной коронарной ангиопластики [36]. На современном этапе ведущую роль в развитии НВ отводят ангиотензину II, который активизирует процессы воспаления в стенке сосудов посредством негемодинамических механизмов. Ангиотензин II стимулирует синтез ИЛ-6, α -ФНО и активизирует клеточный фактор (кВ). В свою очередь α -ФНО и ИЛ-6 активизируют синтез С-РБ гепатоцитами. Ангиотензин II усиливает экспрессию молекул внутриклеточной адгезии, приводя к инфильтрации моноцитами и макрофагами стенки артерии с дальнейшим развитием НВ, на фоне ингибирования С-РБ синтеза NO клетками эндотелия и влияния на экспрессию рецепторов гладкомышечных клеток к ангиотензину типа I. Углубляется дисфункция эндотелия и развитие вазоконстрикции, приводящие к повышению АД [2,37,38]. Российские ученые В.Н.Титов и Е.В.Ощепкова рассматривают НВ как патогенетическую единую поликомпонентную биологическую реакцию, которая формируется в организме в ответ на нарушение “чистоты внутренней среды” при появлении в ней эндогенных патогенов, одним из представителей которых является С-РБ. В последние годы опубликованы данные 10-летнего проспективного наблюдения за более чем 20000 здоровыми женщинами в возрасте старше 45 лет с исходно нормальным уровнем АД. У женщин с повышенным уровнем С-РБ отмечалось более частое развитие АГ по сравнению с теми, у которых С-РБ в крови не выявлялся [39]. Идентичные результаты были получены у 379 мужчин в течение 11-летнего наблюдения: у лиц с повышенным уровнем С-РБ достоверно чаще развивалась АГ чем при его отсутствии [1]. Установлено наличие связи между повышением уровня С-РБ и метаболическим синдромом (МС) как у женщин, так и у мужчин [40], что некоторые авторы объясняют наличием у больных с МС большей массы жировой ткани, которая гормонально активна и обладает выраженной способностью к синтезу α -ФНО, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, приводящих в конечном итоге к синтезу вторичного медиатора воспаления – С-РБ [41,42]. В исследовании EUTOPIA у

больных АГ при лечении блокатором рецепторов ангиотензина II олмесартаном показано снижение уровня С-РБ. По данным многоцентрового исследования REASON, в котором проводилось комбинированное лечение периндоприлом и диуретиком индапамидом больных АГ, уровень С-РБ снижался более, чем при применении ателолола: более того, снижение уровня С-РБ положительно коррелировало со снижением величин пульсового артериального давления [43,44]. В крупном исследовании PREVENTD показано, что чем выше уровень С-РБ у больных с АГ, тем более выражена микроальбуминурия, что объясняют дисфункцией эндотелия клубочков и/или нарушением процессов ауторегуляции давления в клубочках почек [45]. В литературе имеются данные о достоверном снижении систолического артериального давления и уровня С-РБ на фоне лечения бисопрололом, что авторы объясняют уменьшением хронического гемодинамического стресса, вызываемого активацией симпатoadреналовой системы [46].

Ангиопластика и стентирование индуцируют развитие локального и системного воспаления, что является одним из важных факторов развития аритмий после успешной операции на коронарных сосудах [47]. P.Vguins [48] установил, что у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования, повышение уровня С-РБ на 2-3-й день после вмешательства ассоциируется с развитием мерцательной аритмии (МА). В 2001г. J.Darnellis, S.Panaretou [49] выявили, что повышение уровня С-РБ связано с наличием у больных МА и предопределяет неблагоприятный исход кардиоверсии у пациентов с впервые возникшей МА. Данные проспективного исследования Cardiovascular Health Study (с продолжительностью наблюдения в среднем 7 лет – 5806 человек) показали, что повышенный уровень С-РБ с высокой достоверностью предопределяет развитие у пациентов МА [50] и может явиться предиктором развития МА у лиц с синусовым ритмом на момент обследования. М.С.Бекбосынова и соавт. [51] впервые провели изучение уровня С-РБ и аутоантител к β_1 -адренорецепторам у больных с наджелудочковыми аритмиями (НЖА) на фоне ГБ, а также у пациентов, не имеющих признаков органических заболеваний сердечно-сосудистой системы (в исследование вошли 73 больных с НЖА: пароксизмальной формой МА и/или трепетания предсердий и пароксизмальной предсердной тахикардией; контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев со средним возрастом $40,0 \pm 10,2$ года). Авторы пришли к выводу, что у больных с НЖА на фоне ГБ уровень С-РБ выше, чем у лиц контрольной группы и у больных с идиопатическим НЖА, при этом частота выявления С-РБ сопоставима с этим показателем у больных с НЖА на фоне первичных заболеваний миокарда. По некоторым данным, уровень С-РБ у больных с тяжелой степенью атеросклероза (АС) периферических артерий, требующего оперативного вмешательства, мало отличается от такового у больных нестабильной стенокардией и с односудистым

поражением коронарного русла [52]. Т. Vainas et al. [53] установили, что С-РБ является маркером развития аневризмы брюшного отдела аорты, отражая воспалительную природу ее формирования, и он может продуцироваться аневризматической тканью. Имеются мнения о том, что С-РБ является предиктором не только сердечно-сосудистых осложнений, но и скорости прогрессирования АС [54]. В российской медицинской литературе [55] впервые изучалась возможность использования уровня С-РБ в диагностике инфекционного эндокардита (ИЭ) в зависимости от формы патологии, уточнялась роль С-РБ в прогнозе эффективности консервативного лечения (исследовано 29 пациентов – 20 мужчин, 9 женщин; из них 18 пациентов с первичным ИЭ и 11 с вторичным). Авторы выявили, что по мере снижения уровня С-РБ значительно возрастает иммунный дисбаланс, что проявляется резким снижением уровня Т- и В- лимфоцитов и компонентов комплемента, достоверно повышается уровень циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Это отражало высокое значение С-РБ как инфекционно-токсического показателя. Отмечена была четкая корреляция между уровнем С-РБ и исходом первичного ИЭ, что отражало самостоятельную прогностическую значимость С-РБ; более того, его уровень позволил контролировать эффективность проводимой комплексной терапии.

Н.П.Шилкина и соавт. [56] считают, что при системных ревматических заболеваниях артериальная гипертония развивается на фоне активации нейрогормонов, считая, что в организме имеет место баланс различных нейрогормональных систем. С одной стороны, находятся нейрогормоны, вызывающие вазоконстрикцию, ремоделирование и антидиурез – компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой системы, эндотелин и вазопрессин, с другой стороны, гормоны с вазодилатирующим эффектом, такие как оксид азота, натрийуретический пептид, калликреин-кининовая система и простаглицлин. При развитии АГ их равновесие смещается в сторону преобладания прессорных нейрогормонов. Ангиотензин II стимулирует образование ИЛ-6 и активизирует клеточный фактор кВ, ИЛ-6, является первичным инициатором синтеза С-РБ; последний активизирует воспаление [57], повышая продукцию эндотелина 1, и вызывает тем самым экспрессию хемоаттрактанта I моноцитов и SICAM-1 посредством зависимого от эндотелина 1 и ИЛ-6 пути [58]. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) определяют у 81,2% больных с ревматическими заболеваниями, в том числе при системной красной волчанке – у 93%, при системной склеродермии – у 80%, при узелковом периартрите – 87% [59,60]; морфологической базой в основе поражения ЦНС авторы считают церебральный васкулит и васкулопатию. В настоящее время в медицине применяются рекомендации Американской ассоциации кардиологов по применению высокочувствительного С-РБ в клинической практике и здравоохранении [61,62].

Лабораторная практика

1. При определении уровня С-РБ характеристики метода (теста) могут существенно влиять на применение этого параметра в практике.

2. Кровь для исследования С-РБ может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов. Определение С-РБ проводят в дублях; желателно повторное исследование через 2 недели. Если уровень С-РБ >10 мг/л, определение повторяют и проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний.

3. При оценке результатов определения уровня С-РБ следует придерживаться следующих рекомендаций:

- С-РБ < 1 мг/л – риск низкий,
- С-РБ = 1-3 мг/л – риск средний,
- С-РБ > 3 мг/л – риск высокий.

4. Концентрация С-РБ должна быть указана в мг/л.

Клиническая практика

1. Определение С-РБ как независимого фактора риска может быть использовано для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у практически здоровых взрослых лиц и для выделения пациентов, которым необходимо профилактическое лечение.

2. Определение С-РБ может стимулировать пациента к изменению образа жизни, отказу от вредных привычек*.

3. Пациенты, у которых при повторных исследованиях определяют стабильно повышенные уровни С-РБ (10 мг/л) без явных причин этого повышения, должны быть обследованы для выявления патологии, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

4. У пациентов со стенокардией напряжения или ОКС определение С-РБ позволит оценить риск смерти, повторного ИМ, рестеноза после ангиопластики*.

Некоторые авторы рекомендуют избегать определения С-РБ после перенесенной острой инфекции, ибо его уровень остается повышенным в течение 2-3 недель: не следует использовать его также в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хроническими воспалительными заболеваниями. Авторы считают, что для рутинного определения хронического вялотекущего сосудистого воспаления оптимальным является показатель С-РБ [4,63].

Поступила 13.11.08

* для доказательства эффективности такого подхода необходимы дополнительные исследования.

C-ռեակտիվ սպիտակուցը և սիրտ-անոթային համակարգի ախտաբանությունը

Ա.Ա.Տեր-Գալստյան, Ար. Ա. Գալստյան

Աշխատանքում ներկայացվում է C-ռեակտիվ սպիտակուցի կառուցվածքը, նրա դերը ոչ սպեցիֆիկ բորբոքային պրոցեսի զարգացման մեջ սիրտ-անոթային համակարգի տարբեր խանգարումների ժամանակ:

Բերվում են տվյալներ նրա ախտորոշիչ և պրոգնոստիկ նշանակության մասին, մասնավորապես՝ սուր պսակային համախտանիշի, ստենոկարդիայի, աթերոսկլերոզի, հիպերտոնիայի, սրտամկանի վնասման և ռևմատիկ հիվանդությունների ժամանակ, ինչպես նաև C-ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակի և ախտաբանական պրոցեսի վրա ստատիստների ազդեցության վերաբերյալ: Հատուկ ընդգծվում են Սրտաբանների ամերիկյան ասոցիացիայի խորհուրդները կլինիկական պրակտիկայում և առողջապահությունում բարձր զգայունությամբ օժտված C-ռեակտիվ սպիտակուցի որոշման կարևորության վերաբերյալ:

C-reactive protein and the pathology of cardiovascular system

A.A.Ter-Galstyan, Ar. A. Galstyan

In the article the structure of C-Reactive Protein (CRP) and its role in development of non-specific inflammatory processes in different cardiovascular pathologies are discussed.

The diagnostic and prognostic role of CRP is stated especially in acute coronary syndrome, stenocardia, atherosclerosis, hypertension, myocardial damage, rheumatic diseases, as well as the influence of statins on the level of CRP and the pathological process is discussed.

The recommendations of the American Association of Cardiologists on importance of assessment of high sensitivity CRP in clinical practice and medicine are highlighted.

Литература

1. *Niskanen L., Laaksonen D., Nyyssönen K. et al.* Inflammation, abdominal obesity and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*, 2004, 44(6), p.859-865
2. *Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. и соавт.* Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью. *Тер.Арх.*, 2007, 12, с.18-25.
3. *Siren A., Helman E., Doron D. et al.* Release of proinflammatory and prothrombotic mediators in the brain and peripheral circulation in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. *Stroke*, 1992, 23, p. 1643-1656.

4. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления. Клиническая медицина, 2006, с. 25-30.
5. Blake G, Ridker P. High sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular disease: an inflammatory hypothesis. Eur.Heart.J., 2001, 22, p. 349-352.
6. Wang C., Li C., Weisel R. C-reactive protein up regulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. Circulation, 2003, 107, p. 1783-1790.
7. Higgins C. Flip-flop: the transmembrane translocation of lipids. Cell, 1994, 79, p. 393-395.
8. Hack C., Wolbink G, Schalkwijk C. A role for secretory phospholipase H₂ and C-reactive protein in the removal of injured cells. Immunol. Today, 1997, 18, p. 111-115.
9. Mathey D., Schafer J., Schafer H., Hamdoch T. Early accumulation of the terminal complement-complex in the ischemic myocardium after reperfusion. Eur.Heart J., 1994, 15,p. 418-423.
10. Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в клинической практике. Лаб. мед., 2003, 6, с.12-16.
11. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Укр. кардиологический журнал, 2003, 6, с.3-11.
12. Havercate F, Thompson S., Pyke S. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet, 1997, 343, p. 462-466.
13. Lagrand W., Visser C. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. Circulation, 1999, 100, p. 96-102.
14. Danesh J., Whincup P. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta- analyses. Br.Med.J., 2000, 321, p. 199-204.
15. Шальнев В.И. Влияние раннего применения симвастатина на уровень С-реактивного белка, липидов крови и клиническое течение при остром коронарном синдроме. Клин.мед., 2007, 11, с. 46-50.
16. Sano T, Tomako A., Nasiba M. et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with AMI. Circulation, 2003, 103, p. 282-285.
17. Burke P., Tracy R., Kolodgie F. et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. Circulation, 2002, 105, p. 2019-2023.
18. Grundy S. Obesity, metabolite syndrome and coronary atherosclerosis. Circulation, 2002, 105, p. 26-98.
19. Lose Manuel Fernandes-Real, Wifredo Ricard Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocrine Rev., 2003, 24(3), p. 278-301.
20. Festa A., D'Agostino R., Tracy R., Haffner S. Elevated levels of acute - phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study, Diabetes, 2000, 51, p. 1131-1137.
21. Vudkin J., Stehnowwer C., Emeis J. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol., 1999, 19, p. 972-976.
22. Zairis M., Ambrose J. C-reactive protein, moderate alcohol consumption and long term prognosis after successful coronary stenting: for year results from the GENERATION study. Heart, 2004, 90, p. 419-424.
23. Plenge J., Hernandez T., Well K. et al. Simvastatin lowers C-reactive protein in 14 days. An effect independent of low density cholesterol reduction. Circulation, 2002, 106, p. 1447-1452.
24. Shalnev V, Masurov V, Miroshnichenko A. et al. The early start of statin therapy reduces the level of CRP and post AMI angina rate. Acute Cardiac Care, 2006, p. 139.
25. Покровская Е.В., Ваулин Н.А., Грацианский Н.А. и соавт. Острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология, 2003, 1, с. 7-18.
26. Tuomiletho J., Leiter L., Kallend D. Int J. Clin. Pract., 2000, Suppl. 143, p. 30-40.
27. Schwartz G, Ollson A., Ezekowitz M. et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACZE) study investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACZE study: a randomized controlled trial, JAMA, 2001, 285, 13, p. 1711-1718.

28. Cannon C., Braunwald E., McCabe C. et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 2004, 350, p. 1495-1504.
29. Nissen S., Tuzcu E., Schoenhagen P. et al. Reversal investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA, 2004, 3, 291, p. 1071-1080.
30. Newman C., Tsai I., Szarec M. et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg vs. 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. Am. J. Cardiol., 2006, 97, p. 1.
31. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и соавт. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Часть 1. Влияние аторвастатина 10 и 20 мг/сут на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ишемической болезнью сердца и дислипидемией. Кардиология, 2006, 9, с. 4-10.
32. Ridker P., Rifai N., Clearfield M. et al. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of Statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N. Eng. J. Med., 2001, 344, p. 1959-1965.
33. Downs J., Clearfield M., Weis S. et al. For the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS998,279, p. 1615-1622.
34. Грацианский Н.А. Статины как провоспалительные средства. Кардиология, 2001, 12, с. 4-26.
35. Montalescot G., Ankri A., Vicaire E. et al. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. Circulation, 1995, 92, p. 31-38.
36. Алексеева И.А., Лякишев А.А., Ткачук В.А. и соавт. Белки острой фазы и рецидив стенокардии после успешной коронарной ангиопластики. Тер. арх., 2002, 4, с. 42-45.
37. Breiser A., Recinos A., Eledrisi M. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. Atheroscler. Thromb and Vasc. Biol., 2002, 22, p. 1257-1266.
38. Verma S., Buchanan M., Anderson T. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. Circulation 2003, 108, 2054-2059.
39. Sesso H., Burning J., Rifai N. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA, 2003, 290, p. 2945-2951.
40. Won-Yong Lee., Jeong-Sik Park., Sang-Young Noh. et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP report. Int. J. Cardiol., 2004, 97(1), p. 101-106.
41. Grundy S. Obesity: metabolic syndrome and cardiovascular disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, 89(6), p. 25-95-2006.
42. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. С-реактивный белок и артериальная гипертензия: существует ли связь? Тер. арх., 2006, 5, с. 86-89.
43. Fliser D., Buchholz K., Haller N. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype I receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. Circulation, 2004, 110, p. 1103-1107.
44. Amar J., Ruidavets, Peyrieu J. et al. C-reactive protein elevation pulse pressure reduction in hypertensive subjects. Hypertension, 2005, 46(1), p. 151-155.
45. Stuvelling E., Bakker S., Hillege H. et al. C-reactive protein and microbial albuminuria. Hypertension, 2004, 43, p. 791-796.
46. Gerasymenko O., Kovalyoka O. The dynamics of interleukin-6 and C-reactive protein levels in hypertensive patients treated by bisoprolol. J. Hypertension, 2005, 23(Suppl 2), S-164.
47. Milazzo D., Biasucci L. et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of in ischemic events. Am. J. Cardiol., 1999, 84, p. 459-461.
48. Bruins P., Velthuis H., et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery. Circulation, 1997, 96, p. 3542-3548.
49. Darnellis J., Panaretou C. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. Acta Cardiol., 2001, 56, p. 375-380.

50. *Aviles R., Martin D. et al.* Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*, 2002, 108, p.3006-3010.
51. *Бекбосынова М.С., Никитина Т.Я., Голицин С.П. и соавт.* Уровень С-реактивного белка и частота выявления аутоантител к β_1 -адренорецепторам у больных с наджелудочковыми тахикардиями. *Кардиология*, 2006, 7, с.55-61.
52. *Toss H., Lindahl B., Siegbahn A.* Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation*, 1997, 96, p. 4204-4210.
53. *Vainas T., Lubbers T.* Serum C-reactive protein level is associated with abdominal aortic aneurysm size and may be produced by aneurysmal tissue. *Circulation*, 2003, 107, p. 1103-1110.
54. *Vander Meer I., Monic P.* C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree. 2002.
55. *Кабанова Т.Г., Туревич М.А., Тазина С.Я.* Значение определения С-реактивного белка при первичном инфекционном эндокардите. *Клиническая медицина*, 2006, 4, 38-40
56. *Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Столярова С.А. Михайлова Э.В.* Артериальная гипертония и системный воспалительный процесс: современное состояние проблемы. *Тер.арх.*, 2008, 5, с.91-96.
57. *Verma S., Shu-Hong L., Badivala M. et al.* Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, 2002, 105, p. 1890-1896.
58. *Blake G., Rifai N., Buring J., Ridker P.* Blood pressure, C-reactive protein and future cardiovascular events. *Circulation*, 2003, 108, p. 2993-2999.
59. *Спирин Н.Н., Пизова Н.В., Степанов И.О.* Церебральная патология у больных ревматическими заболеваниями. *Южно-рос.мед.журн.*, 2002, 6, с.10-13.
60. *Пизова Н.В.* Церебральная сосудистая патология при системной склеродермии. *Журн. неврол. и психиатр.*, 2004, 4, с.19-23.
61. *Peazzon T.* Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for health care professionals from the centers for disease control and prevention. *Circulation*, 2003, 107, p. 499-511.
62. *Pearson T., Mensah G., Hong Y., Smith S.* CDC/ANA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. *Circulation*, 2004, 110(25), p. e543-e544.
63. *Моисеев В., Павликова Е., Мерай И.* Роль воспаления в процессах атеросклероза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений. *Рус.врач*, 2003, 3, с. 3-7.